Das Resistenzbild des Staphylococcus aureus

Dr. med. dent. Christian Hepburn

1963

Aus dem Max-von-Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. Dr. H. Eyer

DAS RESISTENZBILD DES STAPHYLOCOCCUS AUREUS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dr. med. dent. Christian Hepburn

aus München

1962

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Privatdozent Dr. Götz Linzenmeier
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Dr. H. Eyer
Dekan:	Prof. Dr. Walter Seitz

Tag der mündlichen Prüfung: 6. 2. 1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

IN DANKBARKEIT

MEINER LIEBEN FRAU

Herrn Oberarzt Privatdozent Dr. Götz Linzenmeier danke ich aufrichtig für die Anregung zur Bearbeitung des vorliegenden Themas und für die stets wohlwollende hilfreiche Beratung.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546009_0072

Nicht einzeln im Buchhandel! Überreicht vom Verfasser

Sonderdruck aus dem

Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene,

1 Orig. **185.** S. **14–40** (1962)

Gustav Fischer Verlag · Stuttgart

Aus dem Max-von-Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Ludwig-Maximilians-Universität, München
(Direktor: Prof. Dr. Dr. H. Eyer)

Das Resistenzbild des Staphylococcus aureus

Christian Hepburn

Mit 7 Abbildungen im Text

Eingegangen am 3. August 1961

Das Problem des vom S. aureus hervorgerufenen „infektiösen Hospitalismus" ließ sich mit Penicillin und den anderen später entwickelten Antibiotika nicht lösen (18). Seit 1953 überwiegen die Infektionen mit penicillinresistenten Staphylokokken (41, 42).

Es scheint, daß die Staphylokokken gegen jedes Antibiotikum unempfindlich werden können (22, 39).

Inzwischen weiß man, daß die Antibiotika nur unter gezielter Anwendung ihre Wirkung behalten können (11, 14, 17, 19, 21, 28, 33, 40, 41, 42, 51, 55, 64). Außerdem bleibt die Einhaltung der alten Regeln der Asepsis die Voraussetzung, um der vielgestaltigen Gefahr der „cross-infection" erfolgreich zu begegnen (17, 19, 22, 23, 30, 58), und um Infektketten unterbrechen zu können (11, 38, 61). Das „hygienische Come back" (10, 17, 19, 21, 22, 39, 42) schließt in sich die Reorganisation des Operations- und Stationsbetriebes (4, 30), die Sanierung der chronischen Keimstreuer (17, 23, 30, 42), die Bettzeugdesinfektion (4, 11, 17, 18, 19, 21, 30, 42, 53), die Staubbekämpfung, die Scheuerdesinfektion, die Ausschöpfung der Isolierungsmöglichkeiten u. ä. ein.

Es scheint eine Verdrängung der gegen Antibiotika empfindlichen Stämme durch resistente Hospitalstämme stattzufinden, deren Ursache und Vorgang noch nicht völlig geklärt sind (17). Die Auslese therapieresistenter Staphylokokken und auch hochvirulenter Stämme (2, 8, 19, 39) stört das biologische Gleichgewicht, so daß nun früher praktisch selten vorkommende Krankheitsbilder häufig sind (12, 19, 43, 49, 64). Zu diesen gehören die Staphylokokken-Dysenterie, die -Pneumonie, die bei Kindern einen besonders foudroyanten Verlauf nehmen kann, -Hautinfekte und -Konjunktivitiden, die -Mastitis, Meningitis, -Otitis media und Harnwegsinfektionen mit Staphylokokken (56). Jede Klinik hat dabei ihr eigenes besonderes Verhältnis zum S. aureus, so die Kinderklinik (19, 22, 28, 30, 37), die Frauenklinik (21), die chirurgische Klinik (19) und die anderen Disziplinen der Heilkunde.

Der früher so gefürchtete Streptococcus haemolyt. verursacht heute nicht mehr annähernd so viele Infektionserkrankungen wie der S. aureus (10, 11, 24). Schon anhand der fast unübersehbar gewordenen Literatur (45) läßt sich bei weitgehend übereinstimmenden Untersuchungsbefunden aus allen zivilisierten Ländern die Bedeutung des Problems ablesen. Elek bearbeitete in seiner Monographie (9) im Jahre 1959 etwa 4500 Staphylokokkenarbeiten, davon datieren etwa 75% seit dem Jahre 1940.

Es ist in diesem Rahmen nicht möglich und nötig, eine annähernd erschöpfende Übersicht über die Fülle der einschlägigen Arbeiten zu geben; auf einige Punkte muß eingegangen werden.

1. Virulenz – Antibiotikaresistenz:

Man hat keinen Anhalt dafür, daß gegen Antibiotika resistente Stämme virulenter sind als empfindliche Staphylokokken (56). Es wird ein Zusammenhang zwischen diesen beiden Eigenschaften der Staphylokokken bestritten (10, 10a, 11) und auch für möglich gehalten (61). Mit zunehmender Penicillinresistenz wollen manche Autoren sogar eine Virulenzabnahme festgestellt haben (44).

2. Resistenz:

Die Resistenz, als „Gegenprinzip der Antibiose" (30) aufzufassen, hat ihre Ursache in der weitverbreiteten kritiklosen Antibiotika-Therapie (37 u. a.). In die Gruppe der Keime, die in wechselndem Ausmaß gegen Antibiotika resistent sind, gehört der S. aureus (17, 28, 30, 58). Eine ganze Anzahl von Erregern zeichnet sich durch bisher gleichbleibende Antibiotika-Empfindlichkeit aus (28, 30, 37).

Die auf der ganzen Welt festzustellende Resistenzzunahme des S. aureus gegen Antibiotika (9, 17) wird verschieden beurteilt; es gibt Stimmen, die die Entwicklung besorgniserregend finden (26), andere glauben, daß schon ein Einpendeln auf einen stabilisierten Resistenzanteil stattfindet (14, 45, 63); wieder andere geben den Zeitpunkt an, zu dem mit 100% Resistenz des S. aureus gegen alle bekannten Antibiotika zu rechnen ist (44).

Die immer größer werdende Resistenzquote betrifft nicht nur die älteren und häufiger verwendeten Antibiotika, sondern auch z. B. das Erythromycin, das als „Nothelfer" bei besonders desolaten Staphylokokkeninfekten erfolgreich angewendet wird (3, 11, 30, 49). Die Annahme der eines Tages bestehenden Wirkungslosigkeit wird gestützt durch die erwiesene unvollständige Natur der Kreuzresistenz des Erythromycins zum Oleandomycin und Spiramycin (34), die die Wirksamkeit von Erythromycin nach einer gewissen Anwendungszeit von Oleandomycin und Spiramycin in Frage stellt (12, 54).

Die Frage nach den Ursachen der Resistenzbildung gegen Antibiotika ist noch nicht entschieden. Ein Hauptfaktor dürfte die Selektion von vornherein resistenter Anteile einer Population sein (10, 10b, 30, 39, 42, 58). Auch die Versager bei der Sulfonamidtherapie sind dieser Selektion zuzuschreiben (5).

Sofern primäre Resistenz vorliegt, ist diese ein genetisch festgelegtes Merkmal (22, 40, 56). Erreicht ein Stamm eine Resistenzquote von 10% seiner Glieder, dann imponiert er insgesamt als resistent (46, 56).

Eine wichtige Rolle spielt auch die Fähigkeit von Staphylokokken zur Adaptation an ein Antibiotikum, die besonders gefördert wird durch suboptimale Antibiotika-Spiegel bei ungünstigen pathologisch-anatomischen Verhältnissen (30) oder durch „Ausschleichen" nach Verabreichung von Depot-Präparaten u. ä. Vorerst nicht erklärbar ist die scheinbar durch Resistenz induzierte Sensibilitätssteigerung gegenüber anderen Antibiotika (56). Penicillinase-Bildner neigen eher zur Resistenzsteigerung gegenüber anderen Antibiotika als penicillin-empfindliche Staphylokokken (30).

Häufig handelt es sich gar nicht um Resistenzsteigerung eines Stammes, sondern es sind verkannte Mischinfekte, meist eine Superinfektion mit dem betreffenden Hauskeim (22, 52, 56).

Es besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen der Resistenzquote und dem Umfang der Verwendung von Antibiotika und Sulfonamiden in einem bestimmten geographischen Bereich (6, 9, 28, 41, 55). Es wird angegeben, daß es gelingt, die Wirkung eines Antibiotikums durch zeitweises Beiseitelegen wesentlich zu erhalten (36). Es wird als unbewiesen die Annahme des Wiederansprechens der „Hospitalkeime" nach „Schaukelmedikation" abgelehnt (32). Die Umstellung auf ein anderes Antibiotikum wird als zeitweise Verschiebung des Problems aufgefaßt (30, 32).

Ob eine Kombination von Chemotherapeutika eine Resistenzentwicklung hemmt (56) oder nicht (25), ist noch nicht entschieden (57).

In der Literatur findet man fast einmütig die Meinung vertreten, daß der in vitro-Test mit Antibiotika und Sulfonamiden bei Keimen mit wechselnder Empfindlichkeit (30) eine der wichtigsten Vorbedingungen für eine erfolgreiche und wirtschaftliche Behandlung ist (14, 18, 20, 24, 26, 28, 42, 47, 55). Damit erhält der Begriff der „gezielten antibiotischen Therapie", durch Andina und Alleman 1950 wieder eingeführt (64), seine Berechtigung.

3. Resistenzbild und Lysotypie:

Manche Autoren glauben, daß feste Beziehungen zwischen dem antibiotischen

Resistenzbild und dem Phagentyp bestehen (7, 22, 42, 52, 62), andere bestreiten das (18, 23, 50). Kein Lysotypiebild spricht für ein bestimmtes Antibiogrammbild und umgekehrt (1, 43).

Eigene Untersuchungen und Testmethodik

Es sollten die Ergebnisse von Resistenzbestimmungen in vitro gegenüber Antibiotika und Sulfonamiden ausgewertet werden. Die im Zeitraum 1958 und 1959 getesteten Staphylokokken stammten aus Münchener Universitätskliniken.

Ein besonderes Anliegen dieser Arbeit liegt in der Darstellung des Verhaltens von vielfach in der Literatur noch wenig berücksichtigten neuen Antibiotika gegenüber dem S. aureus. Außerdem sollen

1. das verschiedenartige Material der konservativen und chirurgischen Kliniken ebenso aufgeschlüsselt werden wie die Herkunft des infektiösen Materials von ambulanten und stationären Patienten,
2. Resistenzbilder gezeigt und
3. die Relation zwischen Sulfonamidresistenz und Antibiotika-Resistenzbild besprochen werden.

Dem Verfasser dieser Arbeit standen die Ergebnisse der im Max-von-Pettenkofer-Institut bakteriologisch untersuchten Proben aus den Münchener Universitätskliniken der Jahre 1958 und 1959 zur Verfügung.

Entsprechend der Erfahrung, daß Staphylokokken mit β-Hämolyse und deutlicher Farbstoffbildung selten koagulasenegativ sind, wurde in fraglichen Fällen, wenn die Erreger nicht aus eitrigem Material stammten (13), die Plasma-Koagulase-Probe angestellt.

Zur Resistenzbestimmung wurde als Testmedium eine Fleischwasser-Agarplatte ohne Peptonzusatz verwendet, der 0,1% Glucose zugesetzt war. Diese Zusammensetzung entspricht einem Vorschlag von Erlanson, wonach es möglich ist, auch Sulfonamide im Rahmen des gesamten Antibiogramms zu testen, da Peptonzusätze die Prüfung der Sulfonamidempfindlichkeit nicht erlauben (26, 29, 44). Im Hemmhoftest wurde festgestellt, ob die Keime „empfindlich" oder „resistent" gegenüber Antibiotika sind (16, 30). Es sollte der Test also nur eine qualitative Aussage ermöglichen (28, 40). Vergleichende Untersuchungen ergaben eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse zwischen dem Reihenverdünnungstest, dem Gußplattentest und dem Hemmhoftest (27).

Es wurde darauf verzichtet, mehr als zwei Bewertungsstufen für die Antibiotikawirkung festzulegen (20, 49, 60), da es für den klinischen Gebrauch widersinnig ist, nach der Hemmhofgröße eine Rangfolge der einzelnen Antibiotika aufzustellen (31).

Es wurde der zahnradförmige Antibiotikum- bzw. Sulfonamidträger aus Papier von Schleicher & Schüll Nr. 23 S nach Linzenmeier benutzt. Die Dosis der Testsubstanz pro Zahnradende betrug nach dem Vorschlag von Linzenmeier (29):

Penicillin	2 OE
Streptomycin	20 γ
Tetracyclin	20 γ
Chloramphenicol	12 γ
Erythromycin	8 γ
Oleandomycin	8 γ
Spiramycin	8 γ
Sulfonamid	800 γ

Die alleinige Verwendung von Tetracyclin für den Resistenztest entspricht der Tatsache, daß eine Kreuzresistenz zwischen Tetracyclin, Oxy- und Chlortetracyclin besteht (12, 14, 18, 28, 40, 44, 56, 63, 64); nur in seltenen Fällen trifft dies nicht zu (6).

Als „resistent" wurden alle Keime ohne Hemmhöfe bzw. mit solchen, die weniger als 9 mm Durchmesser aufwiesen, bezeichnet.

Die Berechnung der statistischen Sicherheit der gefundenen Relativ-Zahlen erfolgte nach der χ^2-Methode nach Pearson mittels der 2 × 2-Tabellen. Eine Zusammenstellung der P-Werte findet sich in der Diskussion.

Ergebnisse

I. Zahlenmaterial

Einsendungen	1958	4547
	1959	10393
	Summe	14940
Darunter fanden sich *S. aureus*	1958	659 Fälle (= 12,29%)
	1959	1419 Fälle (= 13,65%)

Nicht in die Auswertung wurden mangels genauerer Angaben einbezogen in beiden Jahren: 64 Fälle S. aureus aus den Universitätskliniken,
ferner 84 Fälle S. aureus, die aus der freien Praxis Münchens stammten.

Es wurden nur in seltenen Fällen mehrmals nacheinander eingesandte Proben getestet. Die Anzahl der wiederholten Einsendungen war so gering, daß sie die Statistik nicht beeinflußt.

Herkunft nach Kliniken der Universität München:

Konservative Kliniken:	1958	1959
Kinderklinik	139	271
Kinderpoliklinik	94	104
I. Medizinische Klinik	79	191
II. Medizinische Klinik	28	104
Medizinische Poliklinik	31	35
Chirurgische Kliniken:		
Chirurgische Klinik	10	178
Chirurgische Poliklinik	59	111
Hals-Nase-Ohren Klinik	109	241
I. Frauenklinik	62	35
II. Frauenklinik	14	35

Dem zu erwartenden unterschiedlichen Resistenzverhalten entsprechend (28, 30, 41, 55, 58) werden die im weitesten Sinne als „konservativ" und „chirurgisch" zu bezeichnenden Klinikgruppen gegenübergestellt.

Konservative Kliniken:	1958	1959
stationär	305	640
ambulant	16	46
nicht gekärt	50	19
Chirurgische Kliniken:		
stationär	165	347
ambulant	72	211
nicht geklärt	17	42

Diese etwas ungewöhnliche Auftrennung des Materials basiert auch auf der Tatsache, daß in den chirurgischen Kliniken häufig offene Wunden behandelt werden, daß hier ein ständiger Verbandswechsel stattfindet und daß damit ganz andere Möglichkeiten der Keimverstreuung gegeben sind als in den vorwiegend konservativ behandelnden Kliniken.

II. Verhalten gegenüber Antibiotika

a) volle Empfindlichkeit

Keine Resistenz gegenüber einem der Antibiotika zeigten:

Tabelle 1

	1958			1959		
	absolute Zahl	von	%	absolute Zahl	von	%
1. Konservative Kliniken						
stationär	76	305	24,8%	177	640	27,6%
ambulant	6	16	(37,5%)	20	46	(43,5%)
2. Chirurgische Kliniken						
stationär	54	165	32,6%	96	347	27,6%
ambulant	41	72	57,0%	120	211	57,0%

Die Tabelle 2 gibt eine Übersicht über den Anteil voll empfindlicher Stämme in Abhängigkeit vom Fundort und der Art der Probe.

Eine durchgehende Angabe der prozentualen Werte würde das Bild mehr verfälschen als über die Zusammenhänge zwischen Organprobe und Antibiotika-Empfindlichkeit Auskunft geben können. Nur bei drei Probeentnahmen bewährt sich eine Aufgliederung der Fälle in ambulante und stationäre Patienten (Tabelle 3):

b) Resistenz

Es gelten im nachstehenden Text und in den Tabellen folgende Abkürzungen:

P = Penicillin
S = Streptomycin
T = Tetracyclin
C = Chloramphenicol
E = Erythromycin
O = Oleandomycin
Sp = Spiramycin

1. Einzelresistenz

Die Abbildung 1 zeigt nebeneinander die stationären und die ambulanten Fälle in ihrem Resistenzverhalten gegen die einzelnen Antibiotika, aufgeschlüsselt sowohl zeitlich als auch in die beiden Klinikkomplexe.

Tabelle 2

1958 + 1959	Konservative Kliniken empfindl. Stämme	Gesamtzahl	prozentualer Anteil	Chirurgische Kliniken empfindl. Stämme	Gesamtzahl	prozentualer Anteil
Blut	5	16		5	8	
Liquor	1	6		1	2	
Auge	3	28		2	18	
Ohr	6	29		54	112	
Rachen	132	355	37,1%	46	109	42,2%
Nase	13	40		39	99	
Nebenhöhlen	1	3		15	31	
Haut	5	12		—	3	
Wunde	11	54		26	105	
Eiter	21	104	20,2%	93	174	53,4%
Pleura	3	14		1	15	
Peritoneum	—	—		2	4	
Gelenk	—	—		4	5	
Punktat	—	6		7	12	
Sputum	52	242	21,4%	4	27	(14,8%)
Galle ABC	4	19		—	1	
Operationsgalle	—	1		—	1	
Stuhl	9	48		—	1	
Urin	25	75		12	36	
Abstrich	1	2		3	9	
Prostata	1	1		2	4	
Brust	—	—		4	30	
Gynäkologie	4	10		3	6	
Gegenstände	3	11		15	42	

Tabelle 3

1958 + 1959	Konservative Kliniken stationär	ambulant	Chirurgische Kliniken stationär	ambulant
Rachen				
Gesamtzahl	322	13	63	38
empfindliche Stämme	116	8	22	21
prozentualer Anteil	36,0		(34)	
Eiter				
Gesamtzahl	87	7	81	76
empfindliche Stämme	18	—	30	51
prozentualer Anteil	20,9		37,0	66
Sputum				
Gesamtzahl	217	8	26	1
empfindliche Stämme	43	5	4	—
prozentualer Anteil	19,8			

Es zeigt sich hier der hohe Resistenzanteil von Penicillin und die abnehmende Resistenzquote über S, T, E, O, Sp zu C in beiden Jahren.

Abbildung 2 zeigt die verschieden hohen Resistenzanteile gegen die einzelnen Antibiotika, die eine gewisse Abhängigkeit von dem Ort der Probeentnahme vermuten lassen. In der Tabelle 4 sind alle Patienten sämtlicher Kliniken und die beiden Jahre 1958 und 1959 zusammengefaßt:

Tabelle 4

Absolute Zahlen

Organ	P	S	T	C	E	O	Sp	Summe der Fälle
1. Blut	12	11	10	2	5	5	4	24
2. Liquor	6	5	5	—	1	1	1	8
3. Auge	38	30	25	4	5	5	2	46
4. Ohr	77	58	38	13	11	10	3	141
5. Rachen	275	173	153	43	58	42	22	464
6. Nase	81	52	37	6	19	15	5	139
7. Nebenhöhlen	16	11	6	—	2	2	1	34
8. Haut	9	8	6	—	1	1	—	15
9. Wunde	122	89	72	13	32	25	16	159
10. Eiter	162	87	47	6	18	15	10	278
11. Pleura	25	22	21	3	11	9	6	29
12. Peritoneum	2	2	2	—	—	—	—	4
13. Gelenk	1	—	—	—	—	—	—	5
14. Punktat	11	8	10	2	4	3	2	18
15. Sputum	194	170	140	13	81	44	17	269
16. Galle ABC	15	11	8	3	4	1	—	20
17. Op-Galle	2	2	2	—	1	1	—	2
18. Stuhl	39	29	30	10	15	12	10	49
19. Urin	68	58	45	11	15	12	5	111
20. Prostata	1	—	—	—	—	—	—	5
21. Brust	25	22	22	—	6	4	1	30
22. Gynäk. Abstr.	10	6	6	2	2	2	1	16
23. Gegenstände	45	12	14	—	5	2	1	53
24. Abstriche	7	1	4	1	2	1	1	11
								1930

Eine relativ geringe Resistenz wurde bei den Proben aus Nebenhöhlen, im Eiter, im Sputum und aus Urin festgestellt.

Die Resistenzanteile waren hoch in Proben von Wunden, Pleura- und Mammaabstrichen. Letztere deutlich erhöht gegenüber P, S, T, E und O.

Die Resistenzverhältnisse an den beiden Münchener Universitäts-Kinderkliniken zeigt die Tabelle 5, die nur die stationär behandelten Kinder berücksichtigt:

Tabelle 5

	⌀	P	S	T	C	E	O	Sp	Summe
1958									
absolute Zahlen	52	137	103	84	9	25	25	23	192
Prozente	27,1	73,0	53,6	43,8	4,7	13,0	13,0	12,0	
1959									
absolute Zahlen	90	239	149	134	49	53	42	23	337
Prozente	26,7	71,0	44,2	39,8	14,5	15,8	12,5	6,8	

Die Resistenz gegen Streptomycin und Spiramycin scheint 1959 geringer gewesen zu sein. Bei etwa gleichgebliebener Wirksamkeit der übrigen Antibiotika ist die des Chloramphenicols um das dreifache des Vorjahres herabgesetzt.

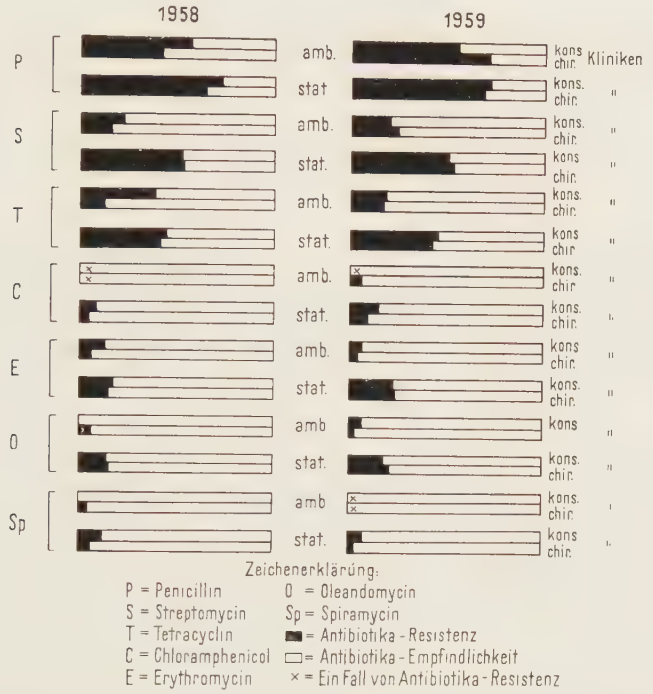

Abb. 1. Resistenz des S. aureus gegenüber den einzelnen Antibiotika in den Jahren 1958 und 1959 bei ambulanten und stationären Patienten der konservativen und chirurgischen Kliniken.

2. Gruppenresistenz

Das sogenannte Resistenzbild („Antibiogramm") gibt an, gegen welche Antibiotika ein bestimmter Keim gleichzeitig resistent ist.
Folgende Resistenzgruppen traten häufiger auf:

Tabelle 6

	1958		1959	
	konserv.	chirurg.	konserv.	chirurg.
PS	42	26	53	61
PST	77	45	115	72
PSTC	14	2	31	10
PT	9	3	19	21
ST	2	—	—	4
PSTCE	—	—	6	—
PSTE	20	3	31	18
PSTCEO	3	1	14	7
PSTEO	9	16	35	18
PSTCEOSp	6	—	8	4
PSTEOSp	16	7	23	31

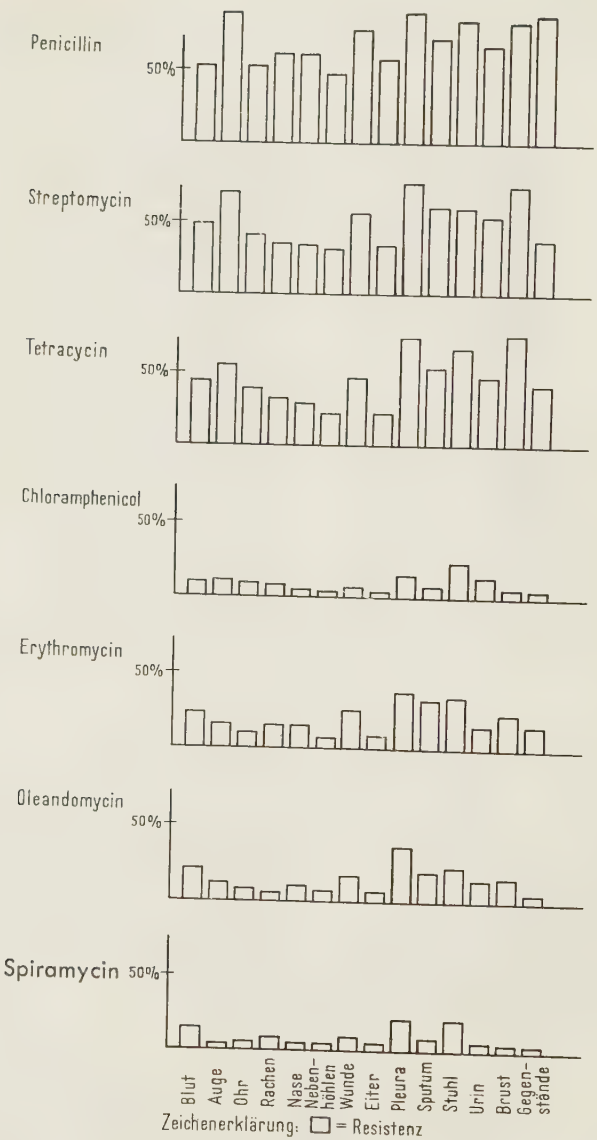

Abb. 2. Resistenz gegenüber einzelnen Antibiotika bei allen Patienten der Jahre 1958 und 1959 in den konservativen und chirurgischen Kliniken in Abhängigkeit von den Organen.

Über die selteneren Konstellationen, die hier vorkamen, wurde in der Literatur bisher noch nicht zusammenfassend berichtet. Zu diesen „seltenen Bildern" gehören auch einige seltene Einzel- und Mehrfachresistenzen:

Tabelle 7

	1958	1959		1958	1959
C	1	5	PSEO	1	—
T	—	4	PSTO	—	1
TC	1	1	PTEO	—	1
PC	1	2	PEOSp	—	1
PE	—	5	PTEOSp	2	2
SC	—	1	PSTOSp	—	2
STC	1	2	PTCEO	—	4
PTC	2	5	PSEOSp	—	2
PSE	—	2	PTCEOSp	2	3
PTE	—	2	STCEOSp	—	1
PSC	—	1			

Im Jahre 1959 fanden sich zwei Fälle von gewisser Resistenz gegen Oleandomycin (34) von einem stationären Patienten aus der I. Medizinischen Klinik und einem aus der Hals-Nase-Ohren-Klinik. Beide Stämme waren voll empfindlich gegen Sulfonamide, aber resistent gegen Erythromycin.

Wie aus den obigen Tabellen hervorgeht, war nur ein Teil der gegen Erythromycin resistenten Staphylokokken auch gegen Oleandomycin und Spiramycin resistent.

Die zukünftige Entwicklung wird Auskunft geben, ob diese „seltenen Bilder" häufiger werden oder ob sie als Fehler in den Laborarbeiten aufgetreten sind (30). Sie erscheinen deshalb auf den Abbildungen als geschlossene Gruppe (VI).

Theoretisch sind bei Kombinationen der Resistenzen gegen die sieben Antibiotika 120 verschiedene „Konstellationen" möglich.

(berechnet nach der Formel: $M = \frac{n!}{r!\,(n-r)!}$ in der M die Möglichkeiten, n die Gesamtzahl und r die jeweilige Anzahl der vorkommenden Kombinationsglieder symbolisieren.)

Hinzu kommen noch die sieben möglichen Einzelresistenzen und einmal volle Empfindlichkeit gegen alle Antibiotika, so daß alle theoretischen Möglichkeiten eines Testergebnisses sich auf **128** belaufen.
Von diesen sind aber nur aufgetreten:

1958: 18 Resistenzbilder zuzüglich Ø, P, S, = **21**
1959: 31 Resistenzbilder zuzüglich Ø, P, S, = **34**
(Ø = empfindlich gegen alle Antibiotica)

Abbildung 3 stellt die Häufigkeit verschiedener Resistenzgruppen bei den ambulanten im Vergleich zu den stationären Patienten der konservativen und auch der chirurgischen Kliniken dar.

1. Der Anteil der vollen Empfindlichkeit ist bei den ambulanten Fällen der chirurgischen Kliniken absolut und auch relativ, bezogen auf die stationären Fälle derselben Klinikgruppen, höher als bei den vorwiegend konservativen Kliniken.
2. Die PST-Resistenz ist bei allen ambulanten Fällen nicht so häufig wie bei den stationären.
3. Der Anteil der Gruppenresistenz I–VI ist ebenfalls bei allen ambulanten Patienten geringer als bei den stationären.

Da in den Kinderkliniken besonders oft Antibiotika-Therapie angewendet wird (22, 28, 30, 37), ist die tabellarische Zusammenstellung der Häufigkeit der Resistenzgruppen, wie sie sich in den beiden Münchener Kinderkliniken fand, interessant:

Tabelle 8

prozentual)	∅	P	PS	PST	PSTC	Sonstige	Gesamtzahl
1958	27,1	19,3	8,4	22,4	5,2	17,7	192 (stationär)
1959	26,7	17,5	10,4	13,0	6,9	23,2	337 (stationär)

3. Mehrfachresistenz

Die mehrfach resistenten Stämme hatten folgenden Anteil an der Gesamtzahl der getesteten Staphylokokken:

Konservative Kliniken	1958	55,3% (205 Fälle)
	1959	51,5% (361 Fälle)
Chirurgische Kliniken	1958	42,1% (107 Fälle)
	1959	43,5% (261 Fälle)

Die Abbildung 4 stellt eine Gesamtübersicht über alle getesteten Stämme dar. Man sieht die größte Häufigkeit bei den Stämmen mit voller Empfindlichkeit und dann in absteigender Linie bis zur siebenfachen Resistenz. Auffällig scheint der Gipfel, der sich bei der dreifachen Resistenz zeigt. Der Hauptanteil wird in allen Fällen von der PST-Gruppe gestellt.

Die einfach resistenten Stämme setzen sich zusammen aus solchen mit einer isolierten Resistenz in abnehmender Häufigkeit gegen P, S, T oder C.

Der Abbildung 4 liegt folgende Tabelle zugrunde:

Tabelle 9

Resistenz in % (bezogen auf Gesamtzahl der Mehrfachresistenz)

	2fach	3fach	4fach	5fach	6fach	7fach
Konservative Kliniken						
1958	14,8	21,0	9,2	2,9	5,7	1,6
1959	11,3	17,6	9,1	6,8	5,8	1,1
Chirurgische Kliniken						
1958	11,4	18,9	2,3	6,3	3,1	—
1959	15,2	12,8	5,0	3,5	6,3	0,7
	PS	**PST**	**PSTC**	**PSTCE**	**PSTCEO**	**PSTCEOSp**
	PT	STC	**PSTE**	**PSTEO**	**PSTEOSp**	
	ST	PTC	PSEO	PTEOSp	PTCEOSp	
	TC	PSE	PSTO	PSTOSp	STCEOSp	
	PC	PET	PTEO	PTCEO		
	PE	PSC	PEOSp	PSEOSp		
	SC					

Die fettgedruckten Kombinationen stellen das Hauptkontingent in der entsprechenden Gruppe.

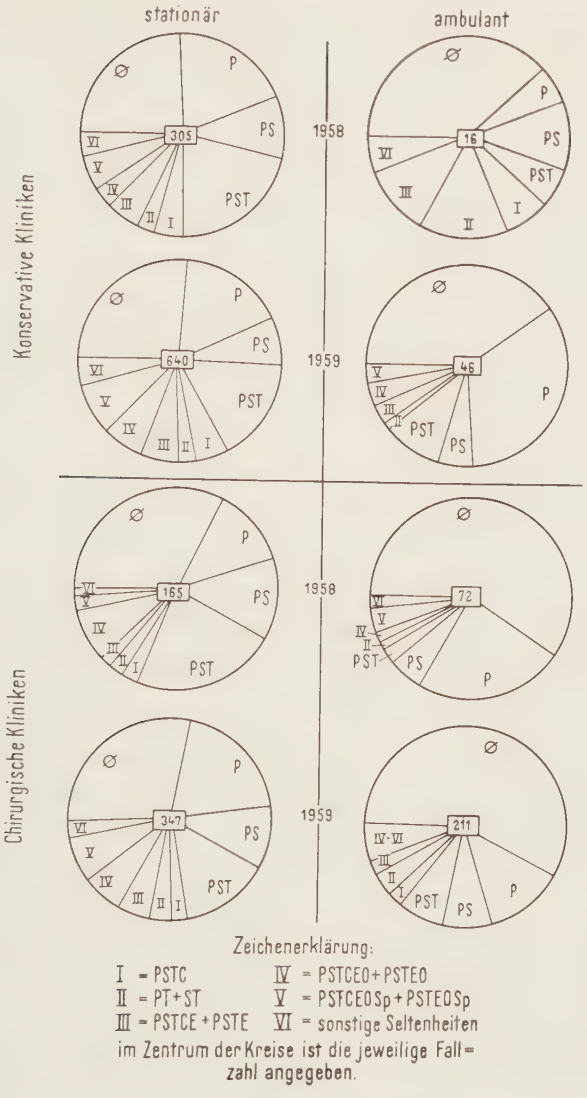

Abb. 3. Häufigkeit der Resistenzgruppen, gesondert dargestellt für ambulante und für stationäre Patienten innerhalb der chirurgischen und der konservativen Kliniken in den Jahren 1958 und 1959.

III. Verhalten gegenüber Sulfonamiden

a) Empfindlichkeit – Resistenz

In vitro ergab sich gegenüber den Sulfonamiden folgender Prozentsatz voll empfindlicher (E), mäßig empfindlicher (mE) und resistenter (R) Staphylokokken-Stämme:

Tabelle 10

		E	mE	R
Konservative Kliniken	1958	82,8%	9,2%	7,5%
	1959	87,0%	7,1%	6,1%
Chirurgische Kliniken	1958	87,5%	7,1%	5,4%
	1959	86,0%	8,5%	5,7%

Diese Verteilung stimmt auch weitgehend mit dem Befund bei jeder der einzelnen Kliniken überein.

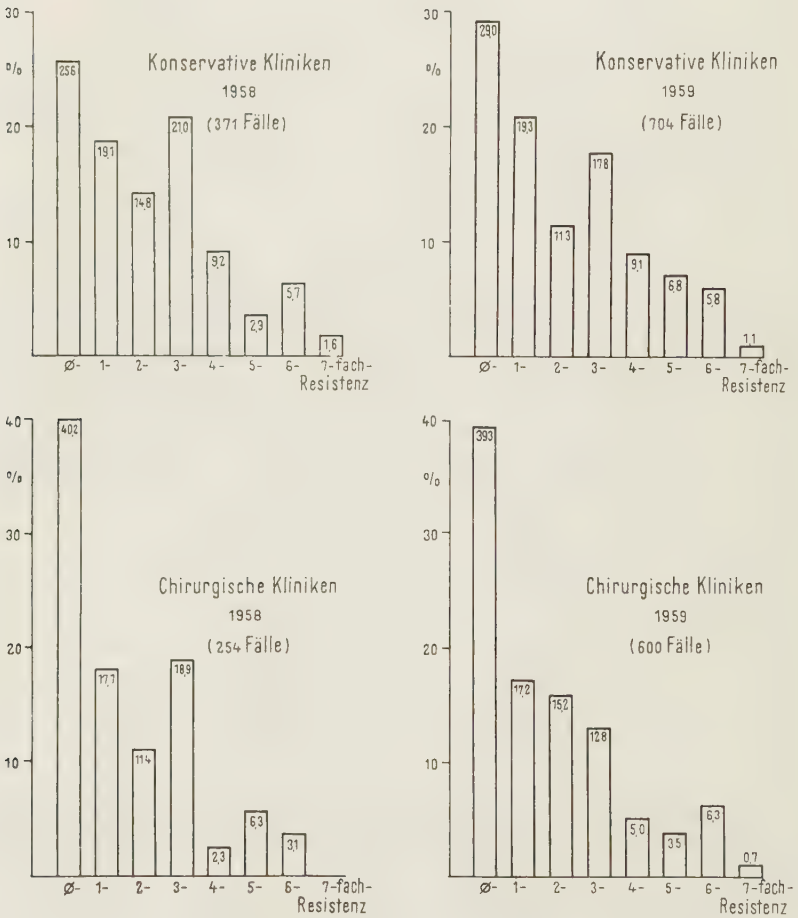

Abb. 4. Anteil der ∅- bis 7fach resistenten Staphylokokken-Stämme an der Gesamtzahl der getesteten S. aureus bei den konservativen und chirurgischen Kliniken 1958 und 1959.

Der Vergleich der konservativen und chirurgischen Klinikgruppen ergibt keine deutlichen Unterschiede im in vitro-Verhalten des S. aureus gegen Sulfonamide.

Die Staphylokokken, die von den ambulanten Patienten aller Kliniken stammten, zeigten gegenüber Sulfonamiden folgendes Verhalten:

Tabelle 11

	E	mE	R	Gesamtzahl
1958	91,0%	4,5%	4,5%	88
1959	91,0%	4,7%	4,3%	257

Auch bei den Münchener Kinderkliniken fanden wir ebenfalls keine wesentlichen Abweichungen von den erwähnten Resistenzanteilen in den anderen Kliniken:

Tabelle 12

	E	mE	R	Gesamtzahl
1958	81,0%	9,6%	9,6%	233
1959	85,0%	7,2%	6,9%	375

b) Sulfonamidwirkung innerhalb der gegenüber einzelnen Antibiotika resistenten Staphylokokken (Abb. 5)

Für den Kliniker ist die Beantwortung der Frage interessant, wann bei einer bereits vorhandenen Antibiotika-Resistenz sich der Gebrauch der Sulfonamide voraussichtlich lohnt.

Die volle Sulfonamidempfindlichkeit lag 1958 und 1959 bei unserem Material zwischen 65% und 86%, und zwar scheint eine leichte Tendenz zur Abnahme der Sulfonamidempfindlichkeit in der Resistenzfolge P, S, T, E, O, Sp, C zu bestehen, d. h. die Sulfonamidempfindlichkeit ist in der Gruppe der Penicillin-resistenten S. aureus höher als in der Gruppe der Chloramphenicol-resistenten.

Die Sulfonamidresistenz lag zwischen 6,8% und 18%.

Es nehmen sowohl 1958 und 1959 als auch in beiden Klinikkomplexen gleichermaßen die Resistenzanteile der Antibiotika innerhalb der sulfonamidempfindlichen Stämme in der Reihenfolge P–S–T–E–O–Sp–C ab.

In den konservativen Kliniken gab es in beiden Jahren anteilmäßig weniger Stämme als in den chirurgischen Kliniken, die gegen Antibiotika und gleichzeitig gegen Sulfonamide empfindlich waren.

Danach kam unter den 1958 aus den konservativen Kliniken stammenden Staphylokokken kein Fall vor, der gegen Sulfonamide Resistenz und gegen Penicillin Empfindlichkeit gezeigt hätte.

c) Verhalten gegen Sulfonamide innerhalb der Antibiotika-Gruppenresistenz

Staphylokokken, die durch volle Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika ausgezeichnet sind, wiesen selten eine Resistenz gegen Sulfonamide auf. Die Zunahme der Resistenz gegen Sulfonamide liegt eindeutig in der Richtung der

mehrfachen Resistenz gegen Antibiotika, und zwar von P- über PS- zu PST- und, zumindest für die konservativen Kliniken, PSTC-Resistenzgruppe. Diese erscheint mit der höchsten Sulfonamid-Resistenzquote (Abb. 6).

Ein eindeutiger Unterschied zwischen den konservativen und chirurgischen Kliniken läßt sich nicht erkennen.

Der Anteil der Staphylokokken, die gegen die einzelnen Antibiotika-Gruppen resistent sind, wenn gleichzeitig eine volle Empfindlichkeit (E) oder

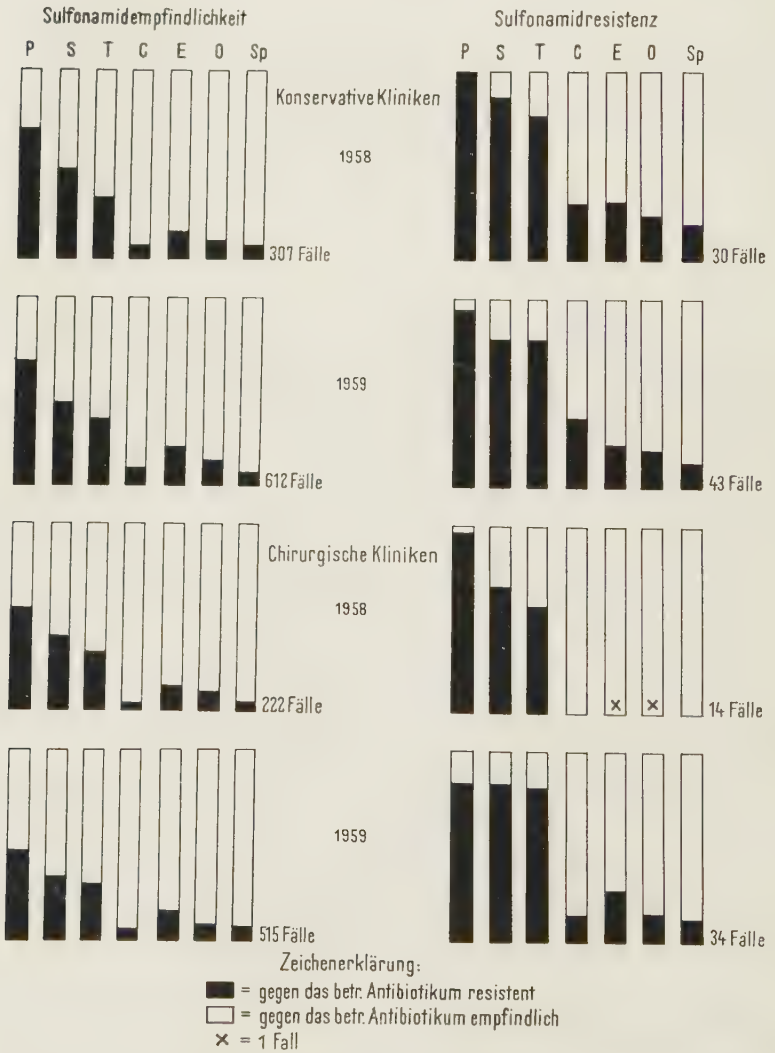

Abb. 5. Das Verhalten des S. aureus gegenüber einzelnen Antibiotika.
links: bei bestehender Sulfonamidempfindlichkeit,
rechts: bei bestehender Sulfonamidresistenz.

Resistenz (R) gegenüber den Sulfonamiden gefunden wurde, ist in Abbildung 7 dargestellt.

Bei den ambulanten Patienten aller Kliniken ergaben sich im gleichen Zusammenhang im Jahre 1959 nachstehende Zahlen:

Tabelle 13

absolute Zahlen:		⌀	P	PS	PST	I	II	III	IV	V	VI	Summe
Sulfonamide:	E	134	47	18	15	2	7	3	2	1	5	234
	mE	4	2	3	2	—	—	—	—	—	1	12
	R	2	—	1	4	—	2	—	—	1	1	11

Diskussion

Die Ergebnisse lassen sich anhand vorstehender Tabelle am besten besprechen. Aus ihr ist außerdem die statistische Sicherheit (χ^2 nach Pearson) ersichtlich, die den einzelnen Behauptungen, die aus den Relativzahlen resultieren, zuzuordnen ist.

a) Allgemeines: betrifft die Sätze Nr. 1–3,5 nachstehender Tabelle 14

Der Anteil der gegen jedes Antibiotikum empfindlichen Staphylokokken war 1958 und 1959 bei den stationären Patienten der konservativen Kliniken zwar geringer als bei denen der chirurgischen Kliniken, statistisch gesichert ist das Ergebnis jedoch nicht ($P < 0{,}8$).

Bei den ambulanten Patienten aller Kliniken besteht eine größere Antibiotika-Empfindlichkeit als bei den stationären. Das Ergebnis ist statistisch gesichert ($P < 0{,}01$). Das entspricht den Beobachtungen anderer Autoren (19, 43, 46, 59).

Bei den ambulanten Patienten der chirurgischen Kliniken war der Prozentsatz empfindlicher Stämme höher (57,0%) als der bei den ambulanten Patienten der konservativen Kliniken (37,5% bzw. 43,5%) ($P < 0{,}05$). Das hängt wahrscheinlich damit zusammen, daß sich die ambulanten Patienten der chirurgischen Kliniken weniger oft einer Behandlung unterziehen müssen als die häufiger mit chronischen Leiden behafteten ambulanten Patienten der konservativen Kliniken.

Da aus den Begleitscheinen nicht hervorging, wie lange sich der Patient bereits in stationärer Behandlung befand, konnten Patienten, die wahrscheinlich schon mit Hauskeimen infiziert waren, nicht abgesondert werden von jenen, die sich erst ganz kurz in stationärer Behandlung befanden. Bei ihnen wäre die Keim-„Empfindlichkeit" wahrscheinlich höher gewesen als bei den stationären Patienten insgesamt.

Statistisch stark gesichert ist das Ergebnis, wonach 1958 sich bei allen Patienten in den chirurgischen Kliniken eine geringere Resistenz als in den konservativen Kliniken fand ($P < 0{,}001$). 1959 zeigte sich ein etwa ausgeglichenes Bild.

b) Unterschiedliche Resistenz nach der Herkunft der Keime: betr. die Sätze 4 und 6–12 nachstehender Tabelle 14.

Eine konstante Beziehung zwischen dem Organ, von dem die Probe stammt, und einem bestimmten Anteil an empfindlichen Stämmen konnte nicht gefunden werden; jedoch ist bemerkenswert, daß in den Eiterproben der chirurgi-

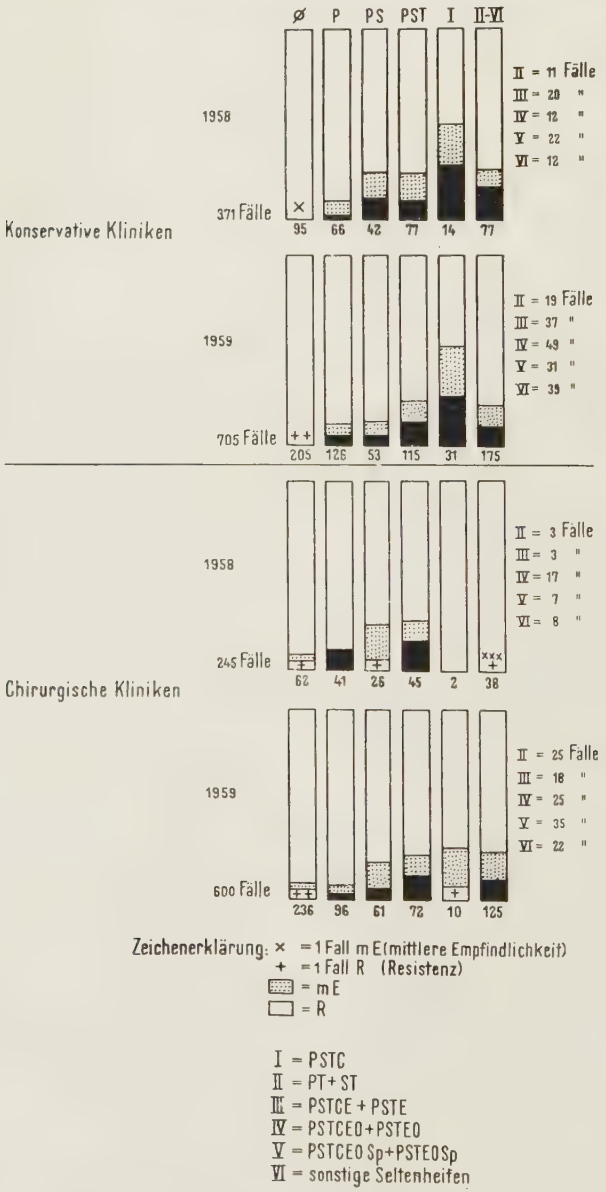

Abb. 6. Das Verhalten des S. aureus gegenüber Sulfonamiden bei bestehender Antibiotika-Gruppenresistenz.

schen Kliniken statistisch gesichert prozentual mehr empfindliche Staphylokokken ermittelt wurden als in den Eiterabstrichen der konservativen Kliniken (53,4% zu 20,2%) ($P < 0{,}02$).

Abb. 7. Der Anteil der gegen Antibiotikagruppen resistenten Staphylokokken unter den Stämmen, die entweder voll empfindlich (= E) oder resistent (= R) gegenüber Sulfonamiden sind.

An der Beziehung zwischen der Antibiotikaresistenz und dem Ort der Probeentnahme ist eigenartig, daß bei bestimmten Organproben relativ hohe oder niedrige Resistenzwerte durchgehend gegenüber allen Antibiotika auftraten. Das gleichsinnige Betroffensein aller Antibiotika scheint nicht zufällig

Tab. 14. Verhalten der Staphylokokken

Behauptungen sind im Kursivsatz hervorgehoben

Nr.	gegenüber	in den Jahren	der Kliniken	bei Patienten	im Unters.-Material	χ^2	P <	Bemerkg.
1	allen Antibiotika	1958 + 1959	*in konservativen Kliniken geringere Empfindlichkeit als in chirurgischen*	stationäre	nicht getrennt	0,1105	0,8	nicht gesichert
2	„	„	sämtliche Kliniken	*bei ambulanten Patienten größere Empfindlichkeit als bei stationären*	„	7,449	0,01	gesichert
3	„	„	*in konservativen Kliniken geringere Empfindlichkeit als in chirurgischen*	ambulante	„	4,650	0,05	schwach gesichert
4	„	„	„	stationäre	Eiter	5,498	0,02	gesichert
5	„	1958	*in chirurgischen Kliniken geringere Resistenz als in konservativen*	sämtliche Patienten	nicht getrennt	111,3	0,001	stark gesichert
6	Penicillin	1958 + 1959	sämtliche Kliniken	„	*Proben vom Auge haben größeren Resistenzanteil als die aus Eiter*	9,901	0,01	gesichert
7	Streptomycin	„	„	„	„	19,68	0,001	stark gesichert
8	Tetracyclin	„	„	„	„	31,92	0,001	„
9	Chloramphenicol	„	„	„	„	5,639	0,02	gesichert
10	Erythromycin	„	„	„	„	1,157	0,3	nicht gesichert
11	Oleandomycin	„	„	„	„	2,042	0,2	„
12	Spiramycin	„	„	„	„	0,09881	0,7	„
13	Chloramphenicol	*1958 Resistenzanteil geringer als 1959*	Kinderkliniken	stationäre	nicht getrennt	12,17	0,001	stark gesichert

14	Streptomycin	*1958 Resistenzanteil höher als 1959*	,,	,,	,,	0,09498	0,8	nicht gesichert
15	Spiramycin	,,	,,	,,	,,	0,4092	0,7	,,
16	*PST-Resistenz-anteil höher als PS*	1958 + 1959	sämtliche Kliniken	sämtliche Patienten	,,	40,83	0,001	stark gesichert
17	PST-Resistenz-gruppe	,,	,,	*bei stationären Patienten höherer Anteil an PST-Res. als bei ambulanten*	,,	25,90	0,001	,,
18	Resistenzgruppen I–VI (seltene Resistenzbilder)	,,	,,	*bei stationären Patienten höherer Resistenzanteil als bei ambulanten*	,,	48,03	0,001	,,
19	Mehrfachresistenz	,,	*konservative Kliniken haben höheren Anteil an Mehrfachresistenz als die chirurgischen*	sämtliche Patienten	,,	17,16	0,001	,,
20	*Sulfonamidresistenz am höchsten in der PSTC-Res.-gruppe gegenüber der vollen Antibiotika-Empfindlichkeit*	,,	sämtliche Kliniken	,,	,,	101,0	0,001	,,
21	*Bei PST-Resistenz ist Sulfonamidres. häufiger als die Sulf.-Empfindlichk.*	1959	,,	ambulante Patienten	,,	13,18	0,001	,,
22	*Bei Gruppenresist. I–VI ist Sulfonamidresistenz höher als die Sulf.-Empfindlichk.*	1959	,,	,,	,,	9,200	0,01	gesichert

zu sein. Dieselben Beobachtungen machten auch andere Autoren (35, 40, 55). Die relativ hohe Resistenz der Keime, die vom Auge stammen, erklärt sich aus der an diesem Organ häufigen lokalen Antibiotika-Therapie (30). Während gegenüber Penicillin, Streptomycin, Tetracyclin und Chloramphenicol die höhere Resistenz der Staphylokokken vom Auge gesichert ist ($P < 0{,}01$; 0,001; 0,02), ist sie gegenüber Erythromycin, Oleandomycin und Spiramycin statistisch nicht gesichert ($P < 0{,}3$; 0,2; 0,7).

c) Kinderkliniken: betr. die Sätze 13–15 vorstehender Tabelle

Barber (1) u. a. fanden in Kinderkliniken eine höhere Resistenzquote gegenüber Antibiotika (allerdings ohne statistische Sicherung). Dagegen kann hier eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Metz und Stehr (37) festgestellt werden. Die Resistenzwerte liegen bei allen Antibiotika etwa in der Größenordnung der anderen Kliniken.

Auch die früher für Kinderkliniken gültige Erhöhung der Resistenz gegenüber Chloramphenicol (Zäpfchen- und Säftetherapie!) (30) findet in den eigenen Ergebnissen keinen deutlichen Niederschlag. Hingegen ist die Empfindlichkeit der Staphylokokken gegenüber Chloramphenicol im Jahre 1959 viel geringer geworden als im Vorjahr ($P < 0{,}001$).

Statistisch nicht gesichert sind die unterschiedlichen Resistenzen bei Staphylokokken aus Kinderkliniken in den Jahren 1958 zu 1959 verglichen mit jenen gegenüber Streptomycin und Spiramycin.

d) Resistenzbilder und Mehrfachresistenz: betr. die Sätze 16–19 vorstehender Tabelle

Büsing (6) und Resseler u. a. (48) stellten schon fest, daß der Mehrfachresistenz ihrer getesteten Staphylokokken eine Penicillin-Resistenz zugrunde liegt. Das ist auch bei den vorliegenden Ergebnissen der Fall. Dieser Penicillinresistenz ist, ebenfalls übereinstimmend mit Büsing, ein großer Teil Streptomycinresistenz zugeordnet. Auch in unserem Untersuchungsmaterial überwiegt die PST-Gruppe über die PS-Gruppe in beiden Jahren und Klinikkomplexen ($P < 0{,}001$). Die von Büsing veröffentlichte ST-Resistenzzunahme in den Jahren 1952–57 von 0,5% auf 6% kann nicht bestätigt werden. Im vorliegenden Untersuchungsgut fanden sich nur 6 Fälle von ST-Resistenz in den Jahren 1958 und 1959. In Büsings Material waren im Gegensatz zu den vorliegenden Testergebnissen keine SC- und PSTC-resistenten Staphylokokken; TC- und PSC-Resistenz werden als selten vorkommend angegeben. Diese und andere Gruppierungen kamen im Münchener Untersuchungsgut vor, wenn auch relativ selten.

Statistisch stark gesichert ist die Feststellung, daß bei stationären Patienten ein höherer Anteil an PST-resistenten Staphylokokken vorkommt als bei ambulanten ($P < 0{,}001$).

Ebenso paßt gut in die Zusammenhänge der stark gesicherte Befund, daß die relativ seltenen Resistenzbilder sich bei den stationären Patienten häufiger fanden als bei den ambulanten ($P < 0{,}001$).

Daß die konservativen Kliniken einen höheren Anteil an mehrfachresistenten Staphylokokkenstämmen haben als die chirurgischen, konnte stark gesichert werden ($P < 0{,}001$).

e) Verhältnis der Sulfonamidresistenz zur Antibiotikaempfindlichkeit: betr. d. Sätze 20–22 der vorstehenden Tabelle

Durch die Zusammenstellung über das Verhalten der Antibiotika gegenüber dem S. aureus, wenn er gleichzeitig sulfonamidresistent bzw. -empfindlich war, sind neue Erkenntnisse gewonnen worden. Es wird ersichtlich, wie gering an Zahl die Keime sind, die zwar Resistenz gegenüber Sulfonamiden zeigen, aber auf Penicillin noch ansprechen. Auch die gegen Penicillin allein resistenten Keime sind unter den sulfonamidresistenten anteilmäßig seltener anzutreffen.

Unter den penicillinresistenten Keimen befanden sich in beiden Jahren 90%, die gegen Sulfonamide empfindlich waren.

Eindeutig ist die höchste Sulfonamidresistenz in der PSTC-Resistenzgruppe gegenüber der vollen Antibiotikaempfindlichkeit ($P < 0{,}001$).

Das viel häufigere Vorkommen von PST-resistenten Keimen unter den sulfonamidresistenten bei den ambulanten Patienten des Jahres 1959 ist statistisch stark gesichert ($P < 0{,}001$).

Man kann sagen, daß eine Sulfonamid-Therapie praktisch keinen Erfolg verspricht, wenn eine PST-Resistenz vorliegt.

Dasselbe gilt für die Keime der Resistenzgruppen I–VI (PT, ST, PSTCE, PSTE, PSTCEO, PSTEO, PSTCEOSp, PSTEOSp + sonstige Seltenheiten) ($P < 0{,}01$).

Es wurden in der Literatur keine Angaben gefunden, die sich mit der Frage beschäftigen, ob es gesetzmäßige Verhaltensbeziehungen zwischen Sulfonamiden und Antibiotika gegenüber Staphylokokken oder anderen Keimen gibt.

Zusammenfassung

Unter rund 15000 Einsendungen an das Max-von-Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Universität München wurden in den Jahren 1958 und 1959 1930mal Staphylokokken vorwiegend aus den Kliniken der Universität nachgewiesen. Die Keime wurden im Hemmhoftest nach Linzenmeier auf ihr Verhalten gegenüber Sulfonamiden und sieben Antibiotika geprüft.

Es zeigte sich, daß in beiden Jahren gut übereinstimmend bei den stationären Patienten in den konservativen Kliniken 25–27% und in den chirurgischen Kliniken 27–32% aller getesteten Staphylokokkenstämme sich gegen alle sieben Antibiotika als empfindlich herausstellten. Die Empfindlichkeit der Staphylokokken gegen Antibiotika war bei den ambulanten Patienten höher.

Gesicherte Beziehungen zwischen der Höhe der Empfindlichkeitsquote und dem Fundort der getesteten Staphylokokken scheinen nicht zu bestehen.

Die errechnete Resistenz der Staphylokokken gegenüber den Antibiotika nimmt ab in der Reihenfolge von Penicillin über Streptomycin, Tetracyclin, Erythromycin, Oleandomycin, Chloramphenicol zu Spiramycin.

Die Auszählung der resistenten Stämme getrennt nach ihrem Fundort zeigte, daß gleichsinnig alle Staphylokokken gegenüber allen Antibiotika eine entweder über dem Durchschnitt oder unter dem Durchschnitt liegende Resistenzquote haben, je nachdem, aus welchem Organ der Stamm gewonnen worden war. So hatten Stämme aus Nebenhöhlen, Eiter, Sputum und Urin eine geringe Resistenzquote, während Stämme aus Proben von Wunden, Pleura- und Mammaabstrichen hohe Resistenzanteile hatten.

Von den 127 theoretisch möglichen verschiedenen „Antibiogrammen" fanden sich praktisch 1958 20 und 1959 33 verschiedene „Resistenzbilder", dabei waren bestimmte Kombinationen häufig und andere sehr selten.

Staphylokokken aus Untersuchungsmaterial von stationären Patienten waren häufiger mehrfach resistent als die der ambulanten.

Mehrfach resistent waren 51–55% aller Staphylokokken, die aus den konservativen Kliniken stammten, 42–43% aller gefundenen Stämme aus den chirurgischen Kliniken.

Besonders häufig war eine dreifache Resistenz, der eine solche gegen Penicillin, Streptomycin und Tetracyclin zugrunde lag. In keinem Falle war ein deutlicher Unterschied im Befund der Jahre 1958 und 1959 feststellbar.

Gegenüber den Sulfonamiden waren im in vitro-Test die Staphylokokken in über 80% der Fälle empfindlich. Ein Unterschied zwischen Stämmen von ambulanten und stationären Patienten war nicht ersichtlich.

Die gegen Sulfonamide empfindlichen Staphylokokken erwiesen sich in bestimmten Prozentsätzen gegen Antibiotika resistent und das etwa in derselben Reihenfolge, wie das innerhalb der gegen Sulfonamide resistenten Staphylokokken der Fall war. Bemerkenswert war die fast vollständige Unempfindlichkeit der Staphylokokken gegen Penicillin, die auch gegen Sulfonamide resistent waren.

Es zeigte sich ferner, daß gegen Antibiotika voll empfindliche Staphylokokken kaum eine Resistenz gegen Sulfonamide besaßen, und daß die Zunahme der Resistenzanteile gegen Sulfonamide eindeutig in Richtung zur Mehrfachresistenz gegenüber den Antibiotika lag.

Die Registrierung der Verhältnisse an den Kinderkliniken der Universität ergab für diese keine auffällig anderen Werte im Vergleich zu den anderen Kliniken.

Zu den wichtigsten Vergleichszahlen bestand statistische Signifikanz (χ^2 nach Pearson).

Nach den Ergebnissen der vorstehenden Untersuchung läßt sich u. a. folgern, daß

1. die therapeutischen Erfolgsaussichten mit Sulfonamiden gegenüber antibiotikaresistenten Staphylokokken gering sind. Das ist besonders bedauerlich, weil sich die Sulfonamide damit nicht als Ausweg gegenüber den ständig steigenden Antibiotika-Resistenzanteilen der Staphylokokken anbieten;
2. die Resistenzquote der Staphylokokken gegenüber Antibiotika bei den stationären Patienten der chirurgischen Kliniken höher ist als bei den stationären Patienten der konservativen Kliniken. Dies unterstreicht Zusammenhänge mit dem „Hospitalismus";
3. die Gefahr für ambulante Patienten, antibiotikaresistente Staphylokokken zu acquirieren, bei Behandlung an einer konservativen Klinik größer ist, als an einer chirurgischen Klinik. Hier spielt sicher die Häufung der Kontakte bei der ambulanten Behandlung eine Rolle.

Summary

The Resistance Antibiogram of Staphylococcus aureus

Ch. Hepburn

From 1958 to 1959 among approximately 15000 samples staphylococci were found 1930 times, mainly in those from the clinics of the university. The germs were tested in their behaviour towards sulfonamides and seven antibiotics with the inhibition zone method of Linzenmeier.

In both years 25% to 27% of all tested staphylococcus strains from the inpatients of the conservative clinics, and 27% to 32% from those of the surgical clinics proved to be sensitive to all seven antibiotics. In the outpatients the sensitivity of the staphylococci to antibiotics was higher.

The measured resistance of the staphylococci to antibiotics decreases in the order from penicillin to streptomycin, tetracycline, erythromycin, oleandomycin, chloramphenicol, to spiramycin.

Thus strains from sinuses, pus, sputum, and urine had a low rate of resistance while strains from samples of wounds, pleural and breast smears showed a high share of resistance.

Of the 127 different "antibiograms" theoretically possible, in 1958 practically 20 and in 1959 33 different ones were found.

51–55% of all staphylococci from the conservative clinics, and 42–43% of all strains from the surgical clinics revealed multiple resistance. A triple resistance against penicillin, streptomycin and tetracyclin was particularly frequent.

In vitro more than 80% of the staphylococci were sensitive to the sulfonamides.

The staphylococci sensitive to sulfonamides proved to be resistant to antibiotics in a certain percentage. Remarkable was the almost complete lack of sensitivity to penicillin in those staphylococci that were also resistant to sulfonamides.

Résumé

Les types de résistance du staphylocoque doré

Ch. Hepburn

Parmi env. 15000 prélèvements envoyés au cours des années 1958 et 1959 des staphylocoques furent trouvés 1930 fois, surtout dans le matériel envoyé par les services cliniques de l'université.

Ces germes ont été étudiés et leur comportement vis à vis des sulfamides et de sept antibiotiques vérifié à l'aide du test des zones d'inhibition selon Linzenmeier.

Des résultats bien concordants montrèrent que pendant ces deux années 25 à 27% des souches provenant des services de malades chroniques et 27 à 32% provenant des services de chirurgie étaient sensibles à tous les sept antibiotiques et que la sensibilité des staphylocoques vis à vis des antibiotiques était plus grande chez les souches provenant de patients ambulatoires.

La résistance calculée des staphylocoques vis à vis des antibiotiques décroit dans l'ordre suivant: Pénicilline, Streptomycine, Tétracycline, Erythromycine, Oléandomycine, Chloramphénicol, Spiramycine.

Les souches provenant des sinus paranasales de la face, de pus, de crachats et d'urines eurent un quotient de résistance bas, tandis que celles provenant de plaies et de prélèvements de la plèvre et des seins montrèrent une résistance élevée.

En 1958 furent trouvés 20 «types de résistance» différents et en 1959, 33 différents parmi les 127 antibiogrammes différents théoretiquement possibles.

51 à 55% de tous les staphylocoques provenant des services de traitement des chroniques et 42 à 43% de toutes les souches de staphylocoques trouvées dans le materiel des services de chirurgie étaient résistants à plusieurs antibiotiques. La résistance triple – vis à vis de Pénicilline, Streptomycine et Tétracycline – était particulièrement fréquente.

Dans le test in vitro, les staphylocoques étaient sensibles aux sulfamides dans plus de 80% des cas.

Un certain pourcentage des staphylocoques sulfamido-sensibles se montra résistant vis à vis des antibiotiques.

L'insensibilité presque complète des staphylocoques vis à vis de la Pénicilline était notable chez les souches sulfamido-résistantes.

Resumen

El cuadro de las resistencias del estafilococo áureo

Ch. Hepburn

Entre unos 15000 muestras de material patológico procedentes de las clínicas universitarias en los años 1958 y 1959 se demostraron 1930 estafilococos. Se comprobó los gérmenes con el test del halo de inhibición de Linzenmeier en cuanto a su comportamiento frente a las sulfonamidas y a siete antibióticos.

Se mostró que en ambos años en los pacientes ingresados en las clínicas médicas un 25 al 27% y en las clínicas quirúrgicas un 27 al 32% de las cepas estafilocócicas comprobadas resultaron sensibles frente a los siete antibióticos. La sensibilidad de los estafilococos procedentes de pacientes ambulatorios fué mayor.

La resistencia obtenida de los estafilococos frente a los antibióticos disminuye en el siguiente orden desde la penicilina, a la estreptomicina, tetraciclina, eritromicina, oleandomicina, cloranfenicol y spiramicina.

Así las cepas procedentes de los senos paracefálicos, pus, esputos y orina mostraron una resistencia pequeña, en tanto que las cepas procedentes de heridas, y frotis de pleura y mama presentaron resistencias mayores.

De 127 „antibiogramas" distintos posibles teoricamente, practicamente en 1958 se encontraron 20 „cuadros de resistencia" y en 1959 se hallaron 33.

Un 51–55% de los estafilococos procedentes de las clínicas médicas y un 42–43% de los hallados en las clinicas quirúrgicas fueron varias veces resistentes. Fué muy frequente una triple resistencia, frente a la penicilina, estreptomicina y tetraciclina.

Frente a las sulfonamidas los estafilococos fueron sensibles en más de un 80% de los casos en los tests en vitro.

Los estafilococos sensibles frente a las sulfonamidas se mostraron en un cierto porcentaje resistentes frente a los antibióticos. Es de notar la casi completa insensibilidad a la penicilina de los estafilococos que también eran resistentes frente a las sulfonamidas.

Картина резистентности золотистого стафилококка
Х. Гепбурн
Резюме
Среди 15000 поступлений, преимущественно из университетских клиник, были в 1958 г. и в 1959 г. круглым счетом 1930 доказаны стафилококки. Зародыши были в тесте задерживающей зоны по Линценмейеру испытаны на их отношение к сульфонамидам и семи антибиотикам.
Оказалось, что в эти 2 года, в хорошем соответствии со стационарными больными, чувствительными против всех семи антибиотиков, оказались в консервативных клиниках 25% до 27% и в хирургических 27% до 32% всех тестированных стафилококковых штаммов. Чувствительность стафилококков против антибиотиков была у амбулаторных больных выше.
Вычисленная устойчивость стафилококков против антибиотиков уменьшается последовательно, идя с пенициллина через стрептомицин, тетрациклин, эритромицин, олеандомицин, хлорамфеникол к спирамицину.
Так, обладали штаммы из придаточных полостей, гноя, мокроты и мочи незначительной квотой резистентности, в то время как пробы из ран, мазки из плевры и груди показывали высо кую долю устойчивости.
Из 127 теоретически возможных различных „антибиограмм" были найдены практически в 1958 г. 20 и в 1959 г. 33 разные „картины резистентности".
Многократную резистентность показывало 51–55% всех стафилококков, которые происходили из консервативных клиник, и 42–43% всех найденных штаммов, происходивших из хирургических клиник. Особенно часто встречалась троекратная резистентность, в основе которой лежал пенициллин, стрептомицин и тетрацинкли.
В противоположность сульфонамидам, в пробирочном тесте стафилококки были в свыше 80% случаев чувствительны.
Стафилококки, чувствительные к сульфонамидам, оказались в определенном проценте резистентны против антибиотиков. Достойно внимания была почти совершенная нечувствительность стафилококков и пенициллину, которые были резистентны и против сульфонамидов.

Schrifttum

1. Barber, M. und Burston, John: Antibiotic-Resistant Staphylococcal Infection. Lancet II, 578 (1955).
2. Barber, M., Dutton, A. A. C., Beard, M. A., Elmes, P. C. und Williams, R.: Reversal of Antibiotic Resistance in Hospital Staphylococcal Infection. Brit. Med. J. 11–17 (1960).
3. Barber, M., Csillag, A. und Medway, A. J.: Staphylococcal Infection resistant to Chloramphenicol, Erythromycin, and Novobiocin. Brit. Med. J. 1377–1380 (1958).
4. Blowers, R., Mason, G. A., Wallace, K. R. und Walton, M.: Control of wound Infection in a thoracic surgery unit. Lancet II, 786–794 (1955).
5. Brinkmann, W. und Linzenmeier, G.: Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirksamkeit eines Depot-Sulfonamides bei Infektionen der Harnwege. Medizinische 44, 1779–1782 (1958).
6. Büsing, K. H.: Übersicht über Empfindlichkeitsänderungen. Hess. Ärzteblatt 19, H. 8 (1958).
7. Bynoe, E. T., Elder, R. H. und Comptais, R. D.: Phage-typing and Antibiotic-resistance of Staphylococci isolated in a general Hospital. Canad. J. Microb. 2, 346–358 (1955).
8. Crone-Münzenbrock, A. und Koth, W.: Staphylokokkenresistenz und ihre Bekämpfung. Chirurg 12, 534–538 (1957).
9. Elek, S. D.: Staphylococcus pyogenes and its relation to desease. E. & S. Livingstone Ltd. Edinburgh and London 1959.
10. Eyer, H.: Über Aetiogenese und Prophylaxe des Hospitalismus. Wehrmed. Mitt. 2. (1959).
10a. – Antwort auf eine Rundfrage. Münch. med. Wschr. 100, 1684–1685 (1958).
10b. – Zur Biologie der Mikroben seit dem Gebrauch neuer Heilmittel. Dtsch. med. J. 9, 536–540 (1958).

11. Fehr, A. M.: Das Problem der therapieresistenten Kokkenstämme in der Chirurgie. Schweiz. med. Wschr. 89, 89–96 (1959).
12. Friederiszick, F. K. und Schuck, L.: Klinische Erfahrungen mit dem neuen Staphylokokken-wirksamen Antibiotikum Novobiocin unter besonderer Berücksichtigung der abszedierenden Pneumonien. Med. Klinik 52, 1229–1232 (1957).
13. Gillissen, G. und Schilling, A.: Chemoresistenz und Pathogenität von Staphylokokken. Ärztl. Forsch. XI. 591–597 (1959).
14. Goetz, O. und Arco-Zinneberg, M.: Staphylokokken und Antibiotikaresistenz Arch. Kinderhk. 156 (1959).
15. Goslings, W. R. D., Hien, T. L. und Bots, A. W.: Infections with antibiotic-resistant staphylococci. Acta med. Scand. CLII, 439–451 (1955).
16. Goslings, W. R. O., Hien, T. L., Bots, A. W., Hoogeboom, I. und Schuddeboom, H. I.: Infecties met tegen antibiotica Resistente Staphylococci. Nedrl. Tijdschr. Geneeshk. 99, 415–428 (1955).
17. Grün, L.: Alte und neue Probleme der Staphylokokken. Erg. Mikrob. 31, 130–183 (1958).
18. Hein, H.: Untersuchungen über mehrfach resistente Staphylokokken. Dtsch. med. Wschr. 82, 1475–1480 (1957).
19. Kikuth, W. und Grün, L.: Zur Hygiene und Bakteriologie des Staphylokokkenhospitalismus. Dtsch. med. Wschr. 82, 549–553 (1957).
20. Klein, P. und Sous, H.: Zur Resistenzbestimmung. Dtsch. med. Wschr. 78, 1219–1220 und 1229–1230 (1953).
21. Knörr, K. und Jung, C.: Staphylokokkenbestimmung und Resistenzentwicklung in der Geburtshilfe. Medizinische 41 (1959).
22. Knothe, H. und Del Campo, J.: Epidemiologische Untersuchungen über Antibiotika-resistente Staphylokokken. Ärztl. Wschr. 10, 556–560 (1955).
23. Lautermann, R. und Grün, L.: Zur Epidemiologie der postoperativen Wundinfektionen in der Gesichtschirurgie. Dtsch. med. Wschr. 83, 922–924 (1958).
24. Legler, F.: Der Wandel der Empfindlichkeit der Staphylokokken gegen Antibiotika und seine therapeutische Bedeutung. Arzneim.-Forsch. 9, 127–129 (1959).
25. Lin, E.-K. und Coriell, L. L.: The Effect of combined Antibiotics on the in vitro Emergence of Staphylococci resistant to Novobiocin. Antibiotic. Med. Clin. Therapy 4, 35–39 (1957).
26. Linzenmeier, G.: Routinemäßige Resistenzbestimmungen mit Magnamycin. Münch. med. Wschr. 96, 1257–1258 (1954).
27. – Das Verhalten des Diplococcus mucosus (B. anitratum) bei der experimentellen Resistenzprüfung. Zbl. f. Bakt. Abt. I Orig. 163, 348–352 (1955).
28. – Zur Antibiotika- und Sulfonamid-Empfindlichkeit einiger praktisch wichtiger Bakterien. Dtsch. med. Wschr. 81, 965–968 (1956).
29. – Zur Bewertung einer vereinfachten Hemmhofmethode. Zbl. f. Bakt. I Orig. 167, 327–329 (1957).
30. – Bakteriologische Probleme der Antibiotika-Therapie. Medizinische 11 und 12 (1957).
31. – Die Resistenzbestimmung. Dtsch. med. Wschr. 84, 1002–1005 (1959).
32. Linzenmeier, G. und Zeit, P.: Staphylokokkeninfektionen in einer Kinderklinik während der zeitweiligen Umstellung auf ein einziges Antibiotikum. Med. Klinik 54, 47–52 (1959).
33. Lowbury, E. J. L.: Cross-Infection of Wounds with Antibiotic-resistant Organisms. Brit. Med. J. 985–990 (1955).
34. Lowbury, E. J. L. und Hurst, L.: The Sensivity of Staphylococci and other wound bacteria to Erythromycin, Oleandomycin, and Spiramycin. J. Clinical Path. 12, p. 163 (1959).
35. Lutz, A., Grootten, O. und Hofferer, J.: Évolution et modifications de la résistance des Staphylocoques pathogenes a six antibiotiques usuals de 1950 a 1956. Ann. l'Inst. Pasteur 778–789 (1957).
36. Marget, W.: Über einen beobachteten Rückgang antibiotikaresistenter Staphylokokken innerhalb einer Kinderklinik. Kinderärztl. Praxis 27, 49–51 (1959).
37. Metz, H. und Stehr, K.: Die Resistenzlage praktisch wichtiger Keime im Säuglings- und Kindesalter. Münch. med. Wschr. 100, 1376–1379 (1958).
38. Mudd, S.: Staphylococci infections on the Hospital and Community. J. Am. Med. Ass. 166, 1177–1178 (1958).
39. Naumann, P. und Heusser, W.: Bakteriologische Studien zum Hospitalismus und

seiner Epidemiologie unter Berücksichtigung serologischer Differenzierungsmethoden. Chirurg 29, 193–198 (1958).
40. Niepmann, W.: Untersuchungen über die Resistenz von Staphylokokken gegen gebräuchliche Antibiotika in einer westdeutschen Großstadt von 1952–1955. Medizinische 378–382 (1956).
41. Ortel, S.: Über die Penicillinresistenz der Staphylokokken. Zbl. f. Bakt. I Orig. 162, 187–200 und 201–210 (1955).
42. – Die antibiotikaresistenten Staphylokokken. Dtsch. Gesundheitsw. 12, 397–402 (1957).
43. – Die Phagentypen bei penicillinempfindlichen, penicillinresistenten und mehrfach antibiotikaresistenten Staphylokokken. Zbl. f. Bakt. I Orig. 171, 44–53 (1958).
44. Otte, H. J. und Köhler: Die Praxis der Resistenz- und Spiegelbestimmungen zur antibiotischen Therapie. Fischer-Verlag, Jena 1958.
45. Peter, H.: Ergebnisse von bakteriologischen Resistenzprüfungen in den Jahren 1953–1958. Med. Welt 20, 1100–1103 (1960).
46. Presinger, M.: Zum Problem der Antibiotikaresistenz. Arch. Hyg. 140, 281 (1956).
47. Recommended Procedures for Laborary Investigation: Hospital-Acquired Staphylococcal disease. Atlanta, Georgia, 15–17 (Sept. 1958).
48. Resseler, J. und Bruynoghe, G.: Résultats des tests de sensibilité aux antibiotiques. Rev. belg. Pathol. Méd. exp. 22, 215 (1952).
49. Ritzerfeld, W.: Untersuchungen zur gegenwärtigen Resistenzlage pathogener Mikroorganismen. Ann. Univ. Sarav. Med. 2, 192–204 (1957).
50. Schmidt, B. und Lenk, V.: Beobachtungen über die Beziehungen zwischen Antibiotikaresistenz und Phagenbild bei pathogenen Staphylokokken. Zbl. f. Bakt. I Orig. 171, 590 (1958).
51. Schmidt, G., Tartler, G. und Berdau, W.: Untersuchungen über das Verhalten Staphylokokken, Enterokokken, Escherichia coli und Proteusbakterien gegenüber einigen antibiotisch wirksamen Substanzen während der Jahre 1955–1959. Dtsch. Gesundheitsw. 963–968 (1960).
52. Senn, A. und Lundsgard-Hansen, P.: Zum Problem der Staphylokokkenenteritiden nach Antibiotikaverabreichung. Helv. Med. Acta 23, 1–47 (1956).
53. Shooter, R. A., Smith, M. A., Griffiths, J. D., Brown, M. E. A., Williams, R. E. O., Rippon, J. E. und Jevons, M. P.: Spread of Staphylococci in a surgical Ward. Brit. Med. J. I, 607 (1958).
54. Spink, W. W.: Staphylococcal Infections and the Problem of Antibiotic-Resistant Staphylococci. Arch. int. Med. 94, 167–192 (1954).
55. Urbach, H. und Goetzke, E.: Resistenzbestimmungen an Nasen-Staphylokokken verschiedener Personengruppen und an Staphylokokken aus klinischem Untersuchungsmaterial. Arch. Hyg. 140, 451–465 (1956).
56. Walter, A. M. und Heilmeyer, L.: Antibiotika-Fibel. Thieme-Verlag Stuttgart 1954.
57. Waisbren, B. A. und Strelitzer, C. L.: Antibiotic sensitivities of Staphylococci isolated before and after patients were given antibiotics. Am. J. Med. Sciences 238, (1959).
58. Warnecke, B. und Wernicke, H.-H.: Zur Epidemiologie und Bakteriologie der resistenten Staphylokokken. Münch. med. Wschr. 98, 1274 (1956).
59. Welch, H., Wright, W. W., Reedy, R. J., Oswald, E. J. und Wintermere, D. M.: Occurence, Phage-Type, and Antibiotic Susceptibility of Staphylococci in Various Community Groups. Antib. Ann. 942–951 (1958–1959).
60. Wilde, J.: Kritische Studie der derzeitigen Resistenzbestimmungsmethoden gegenüber Sulfonamiden. Z. inn. Med. 12, 100–108 (1957).
61. Williams, R. E. O.: Investigations of Staphylococcal Infection acquired in Great Britains Hospitals. Public Health Reports 73 (1958).
62. – Epidemic Staphylococci. Lancet 24, 190–195 (1959).
63. Zischka, W.: Über das Verhalten der Antibiotika- und Sulfonamidresistenz häufiger Eitererreger in den Jahren 1954–1956. Wien. klin. Wschr. 69, 461–462 (1957).
64. Zischka, W. und Kern, W.: Zur praktischen Bedeutung und Wertung von Antibiogrammen. Wien. klin. Wschr. 67, 237–240 (1955).

Dr. med. dent. Christian Hepburn, München 13, Nordendstr. 16

LEBENSLAUF

Am 14. November 1932 wurde ich, Christian H e p b u r n , in Mühlberg (Kreis Liebenwerda) geboren als Sohn des Zahnarztes Dr. Herbert Hepburn und seiner Ehefrau Margarete geborene Schubert.

Ich besuchte die Grund- und Oberschulen in Löbau/Sa. und in Dresden. Auf der Kreuzschule in Dresden legte ich 1952 die Reifeprüfung ab.

Anschließend studierte ich vier Semester an der Universität in Leipzig und seit 1954 sechs Semester an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn Zahnheilkunde. Im Juli 1957 bestand ich dort das zahnärztliche Staatsexamen und danach promovierte ich im gleichen Monat zum Dr. med. dent.. Nach einem weiteren Semester legte ich das ärztliche Vorexamen ab und trat 1958 als wissenschaftlicher Assistent in die Münchener Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkranke ein. Nach dem klinischen Studium bestand ich im Dezember 1961 das ärztliche Staatsexamen.